Münster 1936 No 46 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber die Beeinflussung der Scillarenwirkung durch coffeinum natrium salicylicum.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

vorgelegt von

Hubert Fasselt
aus Marbeck.

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge

Referent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555428_0105

In letzter Zeit ist die Frage mehrfach bearbeitet worden, in welcher Weise die Wirkung von digitalisartigen Herzmitteln durch gleichzeitig damit verabreichte andere Mittel beeinflußt wird. Der Ausgangspunkt der Arbeit von Wiethaup [1]) waren die Feststellungen Weeses [2]) über den Mechanismus der Digitalisverteilung. Nach ihm findet eine Bindung nicht nur im Herzen, sondern auch in anderen Organen statt, die zwar auf das Organgewicht bezogen prozentual sehr viel geringfügiger ist als im Herzen aber doch von der intravenös zugeführten Dosis einen relativ großen Anteil dem Blute entnimmt und infolgedessen nicht ins Herz gelangen läßt. Wenn auch in letzter Zeit an dieser Anschauung Weeses [2]) Zweifel erhoben worden sind (vergl. Lendle[3]) Bd. 175), so dürfte doch bestehen bleiben, daß die Verteilung einer intravenös zugeführten Dosis von Digitalisstoffen zugunsten des Herzens verschoben werden muß, wenn die Coronardurchblutung verbessert ist. Bei verstärktem Coronardurchfluß wird daher die zum Herztode führende toxische Konzentration, wie sie in der Versuchsanordnung nach Hatcher bestimmt wird eher im Herzen erreicht werden, und somit die letale Dosis bei intravenöser Zufuhr verringert sein. Wenn auch die Anordnung nach Hatcher kein Maß für die therapeutische Wirkung abgibt, so ist doch wohl der Schluß zwingend, daß bei erweiterten Coronargefäßen auch ein therapeutischer Effekt schon bei geringeren Dosen erreicht werden kann. Wiethaup hat in seinen Versuchen eine Herabsetzung der zum Tode führenden Digipuratdosis durch eine Reihe von Stoffen festgestellt und nimmt als Ursache dafür ihre Coronarerweiternde Wirkung an. Er fand eine Toxizitätsteigerung durch Vorbehandlung mit Kreislaufhormonpräparaten, mit Sympathicus--Reizmitteln und den Purinen. In ähnlicher Weise wie Wiethaup versuchte Lendle die Veränderung der Strophantinwirkung. Er untersuchte zunächst den Einfluß der Vagus-Ausschaltung durch Durchschneidung oder Atropinisierung, wonach sich die Coronargefäße bekanntlich stark erweitern. Er

[1]) Wiethaup: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1932, 168, S. 554.
[2]) Weese: ebenda 1928, 135, S. 228.
[3]) Lendle: 1933, 169, S. 392.

fand nach Vagotomie im Gegensatz zu anderen Autoren (Macht und Colson[4]) eine Verstärkung der Streuung der Einzelversuche und in Uebereinstimmung mit ihm eine Erhöhung der Toxizität, d. h. eine Herabsetzung der letalen Strophantindosis. Die Atropinisierung dagegen ließ die Letaldosis in die Höhe gehen. Dieser letztere Befund, der im Widerspruch zu den Versuchen nach Vagotomie steht, bleibt zunächst ohne Deutung. Im Rahmen von Anschauungen, die sich aus in in diesem Institut durchgeführten Untersuchungen ergeben, welche die Einwirkung von Giften aus dem intermediären Kohlehydratstoffwechsel zum Gegenstand hatten, ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß das Atropin neben seiner lähmenden Wirkung auf die Vagusendigungen auch die Stoffwechselvorgänge im Herzen unmittelbar beeinflußt und daß dadurch Kombinationswirkungen mit der Strophantinwirkung am Herzstoffwechsel zustande kommen können. Dieser Gedanke wird besonders nahegelegt durch Lendle's Befunde, die er bei der Kombination von Strophantin mit Coffein erheben konnte. Er fand, daß Coffein in großen Gaben die toxische Strophantinwirkung verstärkte und in kleinen Gaben sie abschwächte. Das gleiche Verhalten fanden Cohn und Costopanangiotis[5]) bei der Kombinationswirkung von Digipurat und verschiedenen Coffeindosen, während Wiethaup bei Digipurat mit den von ihm verwandten großen Coffeingaben stets eine erhöhte Toxizität fand. Um diese Widersprüche zu klären wurde von Bodeewes[6]) der Einfluß der Coffeindosierung auf die letale Dosis von Strophantin und Digipurat von neuem geprüft. Nach ihm kann als gesichert gelten, daß Coffeingaben von 0,05 bis 0,1 g die Digipuratwirkung abschwächen, daß 0,2 g in der Hälfte der Fälle die letale Dosis erhöht, die andere Hälfte verringert, u. daß 0,5 g die Toxizität in allen Fällen erheblich steigert. Aehnlich wirkt die Vorbehandlung mit Theobromin. Die weiteren Versuche von Bodeewes mit Strophantin ergeben zunächst in den Normalversuchen eine sehr viel geringere Streuung, als wie Lendle in seinen Strophantinversuchen erreicht hat. Das hängt wohl von der etwas abweichenden Versuchsweise ab: Während Lendle die injizierte Flüssigkeitsmenge gleichhält und die Strophantindosis nach dem Tiergewicht ungefähr errechnet, haben die Erfahrungen in diesem Institut gezeigt, daß einheitliche Resultate nur bei gleichgehaltener Konzentration und Einlauf-

[4]) Macht u. Colson: J. of Pharmacol. 1917, Bd. 9, S. 343.
[5]) Cohn u. Costopanangiotis: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1933, Bd. 170, S. 226.
[6]) Aus einer unveröffentlichten Arbeit.

geschwindigkeit erreicht werden, während die infundierte Flüssigkeitsmenge keinen wesentlichen Einfluß hat. Die Vorbehandlung mit Coffein in Dosen von 0,05 g ist für die Strophantinwirkung fast ohne Einfluß. Erst 0,1 g bewirkt eine deutliche Resistenzsteigerung gegenüber dem Strophantin und 0,5 g setzen die letalen Gaben herab, während 0,25 ähnlich wie beim Digipurat im Einflußversuch die Toxizität herabsetzen oder steigern können. Die Erfahrungen, die über den Einfluß von Coffein auf die Wirkung von Digipurat und Strophantin gemacht wurden, lassen erkennen, daß es sich nicht um eine reine Frage der Verteilung zugunsten des Herzens handeln kann, sondern daß hier Eigenwirkungen des Coffein am Herzen selbst mitspielen müssen, die je nach der Dosierung die Wirkung der beiden Glykoside verstärken oder abschwächen. Dabei hatten sich aber quantitative Unterschiede gezeigt, da offenbar eine Abschwächung der Digipuratwirkung durch Coffeindosen eintritt, die an der Strophantinwirkung noch keine Aenderung herbeiführten. Es war durchaus möglich, daß andere Vertreter der digitalisartigen Stoffe der Purinwirkung gegenüber sich abweichend verhalten. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Scillarenwirkung, von der nicht ohne weiteres ein gleiches Verhalten dem Coffein gegenüber angenommen werden konnte. Zur Durchführung der Versuche war es zunächst erforderlich, die Normalzahlen für die letale Dosis in der Anordnung nach Hatcher festzustellen. Im einzelnen schloß sich die Methodik der von Wiethaup ausgearbeiteten an.

1. Methodik.

Die Versuche wurden in der Hatcher'schen Anordnung an Katzen in Aethernarkose ausgeführt. Bei Verwendung von 0,001%iger Scillaren-Ringerlösung wurden regelmäßig konstante Normalwerte unter folgenden Bedingungen erhalten:

1. Die Katzen durften nicht wesentlich unter 2 kg und nicht über 4 kg wiegen.

2. Die Einlaufgeschwindigkeit mußte konstant gehalten werden. Sie betrug 1 ccm pro Minute. Der Herzstillstand mußte entsprechend den Angaben von Hatcher nach 30 bis 60 Minuten eintreten.

3. Nur gesunde nichttragende Tiere durften verwendet werden. Männliche und weibliche Tiere zeigten keinen Unterschied.

Die konstante Infusion der Scillarenlösung in die Vena jugularis wurde durch Verwendung einer als Mariotte'sche Flasche eingerichteten Bürette erzielt.

Durch eine in die Carotis eingebundene Kanüle wurde der Blutdruck mittels Quecksilbermanometer in der üblichen Weise registriert. Die Tiere wurden unter künstlicher Atmung mit Aether narkotisiert. Vom erfolgten Herzstillstand überzeugten wir uns durch Thoraxeröffnung.

2. Normalversuche.

Unter Berücksichtigung obiger Bedingungen wurden in Normalversuchen folgende in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnisse erzielt:

Tabelle 1.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5	6
Geschlecht:	w	w	m	w	m	w
Gewicht in g	2005	2390	2665	2390	2885	3295
Scillaren in mg pro kg Katze	18,9	18,4	18,7	18,4	18,8	18,3

Die einzelnen Werte zeigen untereinander eine sehr gute Uebereinstimmung. Der Maximalwert beträgt 18,9 mg pro kg Katze. Als geringste wirksame Menge wurde 18,3 mg gefunden. Der Durchschnittswert betrug 18,6 mg Scillaren pro kg Körpergewicht. Wie aus den Zahlen hervorgeht, ist also die Streuung eine sehr geringe. Sie beträgt etwa $\pm$ 2%.

Die Steuerung der Coronargefäßdurchblutung geschieht, wie bekannt, über den Nervus vagus, der vasokonstriktorische Fasern zu den Herzkranzgefäßen entsendet. Bei Ausschaltung des Vagus durch Durchschneidung oder Atropinbehandlung steigt das Stromvolumen der Coronargefäße stark an (Rigler und

Rothberger[7]), Hochrein und Keller[8]), Rein[9]) Krayer[10]).

Von der in der Einleitung besprochenen Annahme ausgehend, wurde das Verhalten von Normaltieren nach Vagusdurchschneidung und Atropinisierung, also nach Ausschaltung der zentralen und peripheren Vaguseinflüsse untersucht.

Tabelle 2.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	w	w	m	w	m
Gewicht in g	2630	2510	2440	2710	2815
Scillaren in mg pro kg Katze	10,6	10,7	12,5	10,4	10,3

Wie aus den Werten der Tabelle 2 hervorgeht, war die toxische Scillarenwirkung nach Vagotomie und Atropinbehandlung verstärkt. Die zum Herzstillstand führende Scillarengabe betrug im Durchschnitt 10,9 mg pro kg Körpergewicht. Der Maximalwert betrug 12,5, der Minimalwert 10,3. Auf den Normalwert bezogen (18,6 mg pro kg Katze) war die letale Scillarengabe 41,4% geringer. Dieser Befund steht in Uebereinstimmung mit den von Macht und Colson[11]) für die Digitalisglykoside gefundenen Ergebnissen. Sie stehen dagegen im Widerspruch zu den Angaben von Lendle[12]), daß die letale Gabe von Strophantin bei atropinisierten Tieren höher ist als bei Normaltieren. Die Befunde stimmen aber wieder überein mit den Ergebnissen desselben Autors nach Vagotomie. Die Strophantintoxizität wurde durch einfache Vagotomie etwas verstärkt. Lendles Einzelwerte zeigten allerdings die sehr große Streuung von 66%. Damit war die Grundlage geschaffen für die zur eigentlichen Fragestellung gehörenden Versuche.

---

[7]) R. Rigler u. C. J. Rothberger Handb. d. normalen u. path. Phys. VII, 2, 8, 1009.
[8]) M. Hochrein u. J. Keller, Arch. exp. Pathol. Bd. 157, S. 146, 1930.
[9]) H. Rein, Z. Biol. 1931, Bd. 92, S. 101.
[10]) O. Krayer, Verh. dtsch. inn. Med. 1931, S. 237.
[11]) J. D. Macht u. H. Colson, J. of Pharmacol. 1917, Bd. 9, S. 343.
[12]) L. Lendle, Arch. exp. Pathol. 1933, Bd. 169, S. 585.

3. Versuche mit coff. natr. salicyl.

Die meisten Untersucher fanden, daß die Giftigkeit der Digitalisglykoside durch Coffein abgeschwächt wird. Beim Frosch und Kaninchen wird nach Pohl[13]) die Strophantinwirkung durch vorherige Coffeininjektion aufgehoben. Am isolierten Froschherzen wird der Strophantinstillstand durch Coffein verzögert. Dasselbe gilt für das mit Digitalis vergiftete Langendorf-Herz (Braun[14]) Preobraschensky[15]). An der Hatcherkatze wird die Dosis letalis min. für Strophantin durch Coffein vermehrt. Preobraschensky und Bischoff[16]). Nach Lendle[17]) wird die Strophantinempfindlichkeit der Hatcher-Katze für Coffein vermindert. Zu den gleichen Ergebnissen kamen Cohn und Costopanangiotis[18]) für Digipurat. Demgegenüber kam Wiethaup[19]) bei Versuchen an Katzen mit der Hatcher-Methode zu einer eindeutigen Vermehrung der Digipurattoxizität. Die bestehenden Widersprüche sind durch Bodeewes geklärt, wie oben ausgeführt.

In unseren eigenen Versuchen an der Hatcherkatze wurden sowohl kleine wie große Coffeindosen verwendet. Als Coffeinpräparat wurde Coffeinum-Natrium salicylicum benutzt. Die Dosen Coffein wurden zwanzig Minuten vor Beginn der Scillareninfusion intramuskulär injiziert. In Uebereinstimmung mit den Befunden von Wiethaup mit Digipurat wurde in sämtlichen Versuchen eine Zunahme der Scillarengiftigkeit bei nicht toxischen Coffeindosen (0,025) pro Tier festgestellt. Die zum Herzstillstand führende Scillarenmenge betrug im Durchschnitt 16 mg pro kg Katze; als Maximalwert wurde 16,4 mg als Mindestdosis 15,1 mg pro kg Körpergewicht gefunden. Die Streuung zwischen den einzelnen Versuchen betrug $\pm$ 8,2%. Gegenüber dem Normalwert von 18,6 betrug die Zunahme der Scillarengiftigkeit durchschnittlich etwa 15%.

Bei größeren Coffeingaben (0,1; 0,2 und 0,3) coff. nat. salicyl. pro Tier war die Verstärkung der Scillarentoxizität entsprechend größer (etwa 28%).

---

[13]) J. Pohl, Ther. Monatshefte, 1909, Bd. 23, S. 110.
[14]) L. Braun, Z. exp. Path. u. Ther. 1905, Bd. 1, S. 360.
[15]) A. M. Preobraschensky, Z. exp. Med. 1930, Bd. 71, S. 49.
[16]) L. Bischoff, Z. Kreislaufforschung 1930, Bd. 22.
[17]) L. Lendle, Arch. exp. Pathol. 1933, Bd. 169, S. 585.
[18]) R. Cohn u. B. Costopanangiotis, Arch. exp. Path. 1933, Bd. 170, S. 226.
[19]) H. Wiethaup, A. exp. Path. 1932, 168, S. 554.

Tabelle 3.

Bei einer Dosis von 0,025 coff. nat. salicylicum ergaben sich folgende Werte:

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht:	m	w	w	w	m
Gewicht:	1585	2015	2240	3220	2105
Scillaren in mg pro kg Katze	16,4	15,9	16,3	16,1	15,1

Max.: 16,4; Min.: 15,1; Durchschnitt: 15,9.

Tabelle 4.

Bei Coffeindosen von 0,1; 0,2 und 0,3 ergaben sich folgende Werte:

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht:	m	w	m	w	m
Gewicht:	2330	2830	1930	1720	2710
Coffein in mg pro Katze	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3
Scillaren in mg pro kg Katze:	13,3	13,5	12,5	14,5	11,8

Max.: 14,5; Min.: 11,8; Durchschnitt: 13,1.

Besprechung der Ergebnisse.

Bei der Auswertung der Scillarentoxizität in der Anordnung nach Hatcher zeigen die Normalversuche eine sehr geringe Streuung, die ebenso wie bei den Digipuratversuchen von Wiethaup und Strophantinversuchen von Bodeewes wohl in der Hauptsache bei der von uns angewandten Anordnung erzielbar ist. Offenbar muß die Konzentration der infundierten Lösung und die Einlaufszeit völlig gleichgehalten werden. Es wurde eine Verstärkung der Scillarenempfindlichkeit zunächst nach Vagusausschaltung gefunden. Sie ist darauf zurckzuführen, daß infolge der Coronarerweiterung nach Vagusausfall die toxische Scillarenkonzentration im Herzen wesentlich schneller erreicht wird. Durch die verbesserte Durchblutung des Herzens wird die Verteilung des Scillarens im Körper zugunsten des Herzens verschoben.

Durch Coffeinvorbehandlung wurde die Scillarenwirkung regelmäßig verstärkt und zwar unabhängig von der Größe der Coffeingaben. Es bleibt dabei die Frage offen, ob auch hier die erweiternde Wirkung des Cofeins auf die Coronargefäße die entscheidende Rolle spielt. Dies ist sogar wenig wahrscheinlich, weil die Erfahrung, die über den Einfluß der Coffeinvorbehandlung auf die Empfindlichkeit gegen Digipurat und Strophantin vorliegen, eine andere Deutung notwendig machen. Wie Bodeewes in Uebereinstimmung mit seinen Voruntersuchern sichergestellt hat, spielt dabei die Höhe der Coffeingaben eine wichtige Rolle. Die Wirkung von Digipurat und Strophantin wird nur durch hohe Coffeingaben verstärkt, durch niedrige Coffeingaben dagegen erheblich abgeschwächt. Wie die vorliegenden Versuche zeigen, verhält sich die Scillarenwirkung ganz anders: Sie wird auch durch kleine Coffeingaben verstärkt. Es muß sich also um eine verschiedenartige Kombinationswirkung kleiner Coffeingaben mit Scillaren einerseits und Strophantin und Digipurat andererseits am Herzen handeln. Wie Freund [20]) auf der Wiesbadener Tagung der Deutschen Pharmakologischen Tagung 1932 ausführte, ist die toxische Herzwirkung der Digitalisglykoside auch

[20]) H. Freund: Vhdl. d. Deutsch. Pharmakol. Gesellschaft, Wiesbaden 1932.

am Gewebstoffwechsel nachweisbar. Es kommt dabei zu einer erheblichen Hemmung der Milchsäurebildung aus Kohlehydrat. Wie sich aus Untersuchungen von Schäfer [21]) über das Zusammenwirken von Coffein und Strophantin und Dopmeier [22]) über das Zusammenwirken von Scillaren und Coffein gezeigt hat, besteht ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Strophantin und Scillaren, wenn sie in toxischen Konzentrationen gleichzeitig mit verschiedenen Coffeinkonzentrationen am Gewebstoffwechsel geprüft werden. Die Hemmung der Milchsäurebildung aus Kohlehydrat durch toxische Konzentrationen von Strophantin und Scillaren wird durch höhere Coffeinkonzentrationen gesteigert. NiedrigeCoffeinkonzentrationen dagegen verringern den toxischen Effekt des Strophantins und steigern die Scillarenwirkung. Mit diesen Befunden am Gewebsbrei aus Herzmuskulatur sind die Unterschiede erklärt, die sich in den Kombinationsversuchen mit Coffein an der Katze zwischen Scillaren und Strophantin ergeben haben.

[21]) Schäfer: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[22]) Dopmeier: ebenda 1934.

Zusammenfasssung.

Die für ein kg Katze tödliche Scillarenmenge bei intravenösem Einlauf einer 0,001 %igen Lösung beträgt 18,6 mg. Nach der Ausschaltung des Vagus und dadurch verstärkter Coronardurchblutung sinkt die tödliche Dosis im Durchschnitt auf 10,9. Vorbehandlung mit Coffein in höherer Dosis läßt die durchschnittlich tödliche Gabe auf 13,1 heruntergehen, ein Verhalten, wie es bei höheren Coffeingaben in den Versuchen mit Digipurat und Strophantin zur Beobachtung kommt. Kleinere Coffeingaben, welche die tödliche Wirkung von Digipurat und Strophantin abschwächen, führen dagegen beim Scillaren ebenso wie die größeren Coffeingaben, wenn auch in geringerem Ausmaße, zu einer Herabsetzung der tödlichen Gabe, die im Durchschnitt 15,9 beträgt.

Lebenslauf.

Ich, Hubert Fasselt, Sohn des Bauern Iohann Fasselt und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Hüging, wurde am 25. 11. 1908 zu Marbeck geboren. Nach 5jährigem Besuch der Volksschule zu Marbeck ging ich zur Rektoratschule in Borken. Nach 6 Jahren bestand ich dort mein Einjährigen-Examen und kam dann zum Gymnasium in Bocholt. Am 4. März 1929 erhielt ich dort das Zeugnis der Reife. Anschließend studierte ich Medizin, zwei Semester in Freiburg i. Br. und dann drei Semester in Münster i. W. Am Ende des fünften Semesters bestand ich dort mein Physikum. Darauf studierte ich ein Semester in München und ein Semester in Graz (Steiermark), anschließend kam ich wieder nach Münster und bestand dort am 14. Dezember 1934 mein Staatsexamen.